

Aus dem Institut für Biophysik
(Direktor: Prof. Dr. A. Schraub)
und aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. S. F. Grebe)
der Medizinischen Kliniken und Polikliniken
(Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. G. Lasch)
und der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik
(Direktor: Prof. Dr. G. Barth)
der Justus Liebig-Universität Gießen

Untersuchungen über die Verteilung von radioaktiven Aerosolen in Rattenlungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Lothar Hubrecht
aus Elbing

Gießen 1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Biophysik
(Direktor: Prof. Dr. A. Schraub)
und aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. S. F. Grebe)
der Medizinischen Kliniken und Polikliniken
(Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. G. Lasch)
und der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik
(Direktor: Prof. Dr. G. Barth)
der Justus Liebig-Universität Gießen

Untersuchungen über die Verteilung von radioaktiven Aerosolen in Rattenlungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Lothar Hubrecht

aus Elbing

Gießen 1972

Die Arbeit wurde am 1. April
1973, Tag der Abgabe,
und nach der Prüfung am 1. April
1973, Tag der Abgabe,
den Bestimmungen des
Landesgesetzes vom 1. April 1973, Tag der Abgabe,
nach der Veröffentlichung
1. April 1973, Tag der Abgabe,
den Bestimmungen des

Untersuchungen über die Verteilung von radioaktiven Aerosolen in Kationen

IN AUGUR / DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des Landes Universitäts
des Landes Universitäts



Dekan: Prof. Dr. H. Staudinger

Referent: Prof. Dr. S.F. Grebe

Coreferent: Prof. Dr. A. Schraub

I N H A L T

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Fragestellung	2
III. Versuchsdurchführung	3
1. Herstellung des radioaktiven Aerosols	
A. Erzeugung und Messung des Träger-Aerosols	4
B. Aktivierung des Aerosols	5
2. Versuchsbeschreibung	
A. Inhalationsapparatur	10
B. Operationstechnik	12
C. Apparatur für Atemexcursionen	13
D. Beatmung	15
E. Schneiden und Gefriertrocknen	17
F. Autoradiographie mit Stripping-Film	19
G. Ermittlung der Aktivitätsverteilung	20
IV. Ergebnisse und Besprechung der Ergebnisse der Inhalationsuntersuchungen	24
V. Ergebnisse und Besprechung der Ergebnisse der Lungen-Kunststoff-Ausgußpräparation	40
Zusammenfassung	45
Literatur	48

I. Einleitung

Auf die Bedeutung von inhalierten Aerosolen in Erz- und Kohlengruben (18), auch von radioaktiven Aerosolen ist in der Literatur bereits seit langem hingewiesen worden (9,23,24), angefangen bei Phänomenen wie dem der Schneeberger Krankheit, die jahrhundertlang ein ungeklärtes Problem darstellte - SCHRAUB (22) berichtet ausführlich über deren Geschichte, Ursachen und Erklärungsversuche -, bis hin zu den Problemen, die sich aus dem allgemein steigenden Interesse der Öffentlichkeit am Schutz vor Umweltverschmutzung - auch radioaktiver Substanzen - ergeben. Entsprechende rein theoretische Berechnungen (6) sowie experimentelle Untersuchungen an Tieren (11) und Menschen (2,5, 10,22) sind bereits vielfach durchgeführt worden.

In der medizinischen Therapie spielen Aerosole bei der Behandlung von Lungenerkrankungen eine besondere Rolle.

Die Forschung auf dem Aerosol-Gebiet hat sich unter anderem zum Ziel gesetzt, Aussagen über Retention, Resorption, Verteilung, Verbleib, Ausscheidung, physiologische bzw. pathophysiologische Wirkungsmechanismen inkorporierter Aerosole zu machen, wobei sich im Experiment mit radioaktiven Aerosolen verschiedene Wege verfolgen lassen:

- 1) Nach Aufnahme radioaktiver Stoffe (inhalatorisch, enteral oder auch parenteral) wird die Radioaktivität des gesamten Körpers gemessen oder, z.B. beim Menschen, interessierende Bereiche mit entsprechenden Strahlendetektoren "abgetastet", wie es beim Inhalations- bzw. Infusions-Lungen-Szintigramm durchgeführt wird.

2) Man entnimmt, z.B. beim Tier, die Organe selbst oder Proben wie Blut und mißt die Radioaktivität.

3) Man untersucht die Ausscheidungsprodukte wie Faeces, Urin oder Ausatemungsluft auf Radioaktivität.

Die Tatsache, daß sich die Aussagen manchmal widersprechen (6, 13,14,21) bzw. nicht immer ganz konform gehen, liegt wohl nicht zuletzt an der Vielfalt der natürlichen Faktoren, denen jede biologische Untersuchung ausgesetzt ist und die einer generalisierenden Aussage oft enge Grenzen setzen.

II. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit, die als Teilproblem eines größeren Forschungsvorhabens entstand, wurde der Versuch gemacht, eine kombinierte in vivo-in vitro-Methode zu entwickeln. Die Problemstellung ergab sich einerseits aus der Tatsache, daß bei Versuchen am Menschen (im Gegensatz zum Tierversuch) aus Strahlenschutzgründen nur begrenzte radioaktive Mengen inhaliert werden dürfen. Andererseits lassen sich Atem-Frequenz und Atem-Volumen beim lebenden Tier (im Gegensatz zum Menschen) nicht willkürlich festlegen oder variieren.

Das Ziel dieser Arbeit war: 1) eine Methode zu entwickeln, die es ermöglicht, Rattenlungen mit willkürlich festzulegenden Frequenzen zu beatmen und dabei orientierende Aussagen über den Ablagerungsmodus zweier im Partikeldurchmesser unterschiedlicher Aerosole zu erhalten, 2) war dann zu prüfen, ob sich mit Hilfe dieser Methode Kunststoff-Ausgüsse der Lunge anfertigen lassen, bzw. ob anhand dieses Kunststoffmodells ein besserer Über-

blick über den Feinbau der Lunge und den Anteil des Alveolar- bzw. Bronchialbaumes erzielt werden könnte.

III. Versuchsdurchführung

Prinzipiell wurde so vorgegangen, daß nach Konstruktion einer geeigneten Apparatur extirpierte Rattenlungen durch künstliche Atembewegungen, die auf Grund von Volumen-Änderungen induziert waren, radioaktive Aerosole einatmeten. Aus der Lunge anschließend angefertigte Gefrierschnitte wurden dann autoradiographisch und (einzeln oder zu mehreren) mit Hilfe von γ - und β -Messungen untersucht.

Hinsichtlich einer allgemeinen Charakterisierung der zu Inhalationsversuchen verwendbaren Aerosole muß betont werden:

Üblicherweise sind radioaktive Aerosole dadurch gekennzeichnet, daß sie "eigenaktiv" sind, das heißt, daß eines der Atome des Aerosol-Moleküls durch ein radioaktives Isotop ersetzt ist. In unserem Fall dagegen haben wir es mit "anlagerungsaktiven" Aerosolen zu tun, d.h. man stellt ein inaktives ("taubes") Aerosol her und sorgt dafür, daß die verwendeten radioaktiven Atome an dieses Aerosol angelagert und durch oberflächenaktive Kräfte festgehalten werden. Dies ist der gleiche Vorgang, der sich laufend in der Atmosphäre abspielt, ebenso - aber im Bereich erheblich höherer radioaktiver Konzentrationen - in den Uran-Gruben (Schneeberger Krankheit). In beiden Fällen (sowohl Atmosphäre als auch Gruben) enthält die Luft Aerosole, denen sich die Folgeprodukte von ^{222}Rn bzw. von ^{220}Th (aus der Erdoberfläche bzw. aus dem Grubengestein diffun-

dierend) anlagern. Dieser Anlagerungsprozeß wurde auch in der vorliegenden Arbeit benutzt.

1. Herstellung des radioaktiven Aerosols

A. Erzeugung und Messung des Trägeraerosols

Als Trägeraerosol wurde Kochsalzaerosol verwendet, das durch Zerstäubung einer 20 %igen NaCl-Lösung hergestellt wurde. Als Zerstäuberdüsen wurden eine HEYER- und eine BECKMANN-Düse eingesetzt, die an einen Kompressor angeschlossen waren. Anschließend wurde der Luftstrom mit den erzeugten Salztröpfchen getrocknet. Durch geeignete Variation der Zerstäubungsbedingungen wurde die Herstellung zweier Aerosole mit unterschiedlichen Teilchengrößen erzielt. Zur Bestimmung der Größenverteilung der NaCl-Aerosole wurde folgendes Meßverfahren durchgeführt: Mittels eines Thermalpräcipitators wurden aus dem Aerosol-Luftstrom entnommene Proben auf mit Formvar beschichteten Trägernetzen, wie sie in der Elektronenmikroskopie üblich sind, abgeschieden. Nach einer Kontrastierung der Präparate durch eine Pt-Beschattung im Hochvakuum wurden von den Aerosolen elektronenoptisch Aufnahmen angefertigt. Die Vergrößerung mit dem Elektronenmikroskop und die photographische Nachvergrößerung wurden mit einem Testpräparat auf 2 - 3 % genau bestimmt. Als Testobjekt wurde der Abdruck eines in seinen Abmessungen bekannten optischen Beugungsgitters benutzt.¹⁾

1) Herrn Dr. Porstendörfer bin ich für die Durchführung dieser Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.

Die erhaltenen Fotos wurden mit Hilfe eines optischen Teilchengrößenzählers (Zeiss TGZ 3) ausgewertet. Es wurden etwa 2.500 Teilchen des zu bestimmenden Aerosols ausgemessen, um den statistischen Fehler möglichst klein zu halten. Die gemessenen Größenverteilungen sind in der Abb. 1 dargestellt (ausgezogene Kurvenlinien). Aus Gleichung

$$\bar{D}_Z = \frac{\sum_i (\Delta Z_i(D) \cdot D)}{\sum_i \Delta Z_i(D)}$$

lassen sich dann die zugehörigen mittleren Teilchendurchmesser $\bar{D}_Z$ der Größenverteilung berechnen (14). Dabei ist $\Delta Z_i(D)$ die Aerosolkonzentration und D der mittlere Teilchendurchmesser des Größenintervalls i. Für das Aerosol größeren Durchmessers wurde der Wert $\bar{D}_Z = 0,76 \mu$, für den Aerosol kleineren Durchmessers $\bar{D}_Z = 0,25 \mu$ erhalten.

B. Aktivierung des Aerosols

Wie in der Einleitung bereits betont, wurden die vorliegenden Untersuchungen mit Hilfe von "anlagerungsaktiven" Aerosolen durchgeführt, wobei natürliche radioaktive Aerosole "aus der Gasphase" angelagert wurden. Dies geschieht nach folgendem Prinzip: Beim Zerfall von Uran wie auch von Thorium tritt als Folgeprodukt ein Radiumisotop auf, das sich unter α -Emission in ein Edelgas - Radon - umwandelt. (Die Verhältnisse für die Thoriumreihe, deren Folgeprodukte für die vorliegenden Untersuchungen verwendet wurden, werden in Abb. 2 gezeigt.) Dem-

nach entwickelt eine Thoriumsalz-Lösung ständig radioaktives Edelgas ^{220}Rn (auch "Thoron" genannt), das mittels eines durch die Lösung perlenden Luftstromes abgeführt und (wie in unserem Falle) mit einem aerosolhaltigen Luftstrom gemischt wird. Dabei lagern sich die bei der radioaktiven Umwandlung der Edelgasatome entstehenden Schwermetallfolgeprodukte (zunächst ^{216}Po und nach 0,16 sec. Halbwertszeit (HWZ) ^{212}Pb) an die Aerosolteilchen an und werden dort durch verschiedene Kräfte festgehalten. Das zuletzt erwähnte ^{212}Pb mit einer HWZ von 10,6 Stunden, ein für Experimente von nicht zu langer Dauer gut zu manipulierendes Material, stellt also das eigentliche "Aktivierungsnuklid" dar. Es wandelt sich unter β -Emission in ^{212}Bi um. Im folgenden entsteht auf zwei verschiedenen Wegen (Verzweigung der Zerfallsreihe) über kurzlebige und daher immer im radioaktiven Gleichgewicht befindliche Nuklide (^{212}Po : 0,3 μsec HWZ; ^{208}Tl : 3,1 min HWZ) das stabile Endprodukt ^{208}Pb .

Aus dem eben Gesagten ergeben sich für die hier beschriebenen Untersuchungen folgende Vorteile:

- a) Auf Grund der Tatsache, daß die Zerfallsreihe nur relativ kurzlebige Zwischenprodukte enthält, verringern sich (hinichtlich des Strahlenschutzes) die Kontaminationsprobleme beträchtlich.
- b) Die α -emittierenden Partner gestatten Untersuchungen mittels Spuren-Autoradiographie.
- c) Außer α -Strahlen werden zusätzlich β - und γ -Strahlen emittiert, die sich meßtechnisch gut erfassen lassen.

Da die Anlagerung der ^{220}Rn -Folgeprodukte an das Aerosol unter anderem vom Teilchendurchmesser abhängt, ist die Größenverteilung des mit $^{212}\text{Blei}$ markierten Aerosols verschieden von der des inaktiven Aerosols. Bei Kenntnis der Größenverteilung des inaktiven Aerosols $\Delta Z(D)$ und des Anlagerungskoeffizienten $\beta(D)$ lässt sich nach PORSTENDÖRFER (14,15) die an das Aerosol angelagerte Aktivitätsverteilung $\Delta A(D)$ berechnen zu

$$\frac{\sum_i \Delta A_i(D)}{\sum_i \Delta A_i(D)} = K \cdot \beta(D) \frac{\sum_i \Delta Z_i(D)}{\sum_i \Delta Z_i(D)}$$

mit der Konstanten des Aerosols

$$K = \frac{\sum_i \Delta Z_i(D)}{\sum_i [\Delta Z_i(D) \cdot \beta(D)]}$$

In Abb. 1 sind die errechneten Aktivitätsverteilungen der an das NaCl-Aerosol angelagerten ^{220}Rn -Folgeprodukte eingezeichnet (gestrichelte Kurvenlinien). Den mittleren Teilchen-Durchmesser $\bar{D}_A$ der Aktivitätsverteilung erhält man dann aus Gleichung

$$\bar{D}_A = \frac{\sum_i (\Delta A_i(D) \cdot D)}{\sum_i \Delta A_i(D)}$$

zu $\bar{D}_A = 0,99 \mu$ für das Aerosol größeren Durchmessers und
zu $\bar{D}_A = 0,56 \mu$ für das Aerosol kleineren Durchmessers.

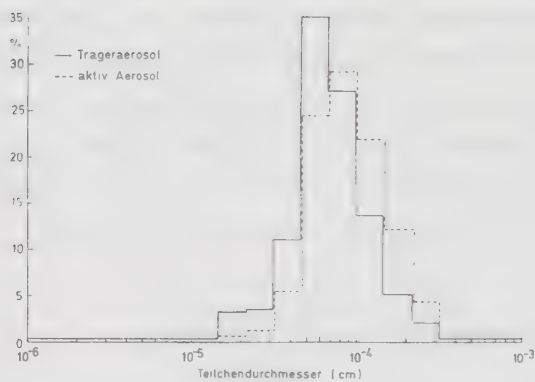


Abb. 1a. Größenverteilung des Aerosols mit dem größeren Partikeldurchmesser

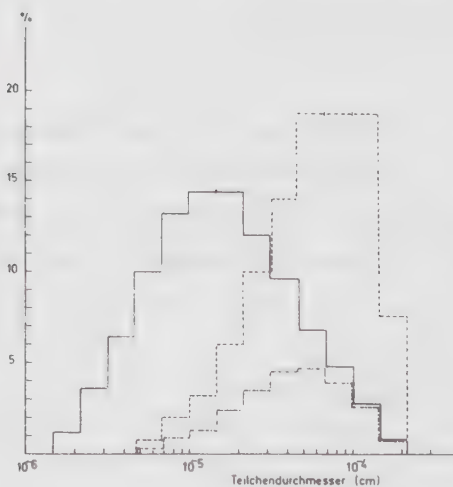


Abb. 1b. Größenverteilung des Aerosols mit dem kleineren Partikeldurchmesser

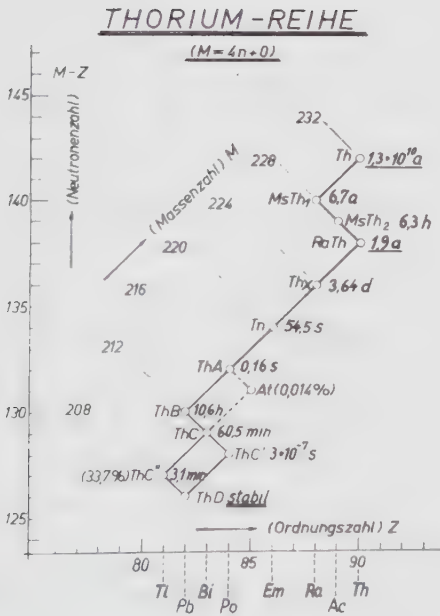


Abb. 2. Schematische Darstellung der Thorium-Zerfallsreihe

2. Versuchsbeschreibung

A. Inhalationsapparatur

Als Inhalationsapparatur wurde eine veränderte Ausführung der von HOFMANN (5) gebauten Anlage als offenes System verwandt, bei der ständig Frischluft mit dem zu inhalierenden Aerosol versetzt und an dem in 2.C. beschriebenen Lungenpräparat vorbeigeführt wird. Die Abb. 3 zeigt schematisch den Aufbau.

Die Anlage arbeitet wie folgt: Dem mit Hilfe des Zerstäubers Z erzeugten Aerosol-Luftstrom wird über ein Trockenrohr Tr getrocknete Luft zugeführt; der gesamte Strom wird mit 600 l/h (P_1R_1) in die Anlage gesaugt. Bei der Herstellung der Aerosole mit größerem Partikeldurchmesser wurde, um Niederschläge zu vermeiden, die Trockenluft zusammen mit dem Aerosolstrom in eine zusätzliche Box (Bo) von 80 l Inhalt so geleitet, daß die Trockenluft unterhalb des Aerosolstroms in die Box eintritt und dadurch absinkende Tröpfchen auffängt. Durch die sich so ergebende längere Verweilzeit in der Box war gleichzeitig eine bessere Mischung des Aerosolstroms mit der Trockenluft gewährleistet.

Die Aktivierung erfolgt durch Entemanierung des oben erwähnten Präparates. Dies besteht aus einem Entemanierungskolben, in dem Thoriumchlorid in 1n Bariumchloridlösung als Träger gelöst ist. Eine Membranpumpe P_2 saugt 60 l/h gefilterte Frischluft über ein Rotameter R_2 in das Präparat und drückt die mit Thoron aktivierte Luft in den Hauptluftstrom. Von hier aus strömt die Luft in den Zerfallsbehälter ZB mit einem Volumen von 80 l. Die relative Luftfeuchte wird in dem Zer-

fallsbehälter mit einem Hygrometer Hy gemessen. Die Luft hat hier eine mittlere Verweilzeit von 8 min, in der das Thoron quantitativ zerfallen und die entstandenen Folgeprodukte sich an die Aerosol-Teilchen anlagern können. Der so "aktivierte" Aerosolstrom wird durch die Pumpe P_3 mit 200 l/min am Präparat vorbeigeführt, wo er entnommen werden kann und dann der Abluft über ein Filter F zugeführt wird. Der Anteil des (noch nicht aktivierten) Aerosolstromes, der von P_1 und dem Kompressor K erzeugt wird und nicht im Zerfallsbehälter Verwendung findet, strömt über A_1 der Abluft zu.

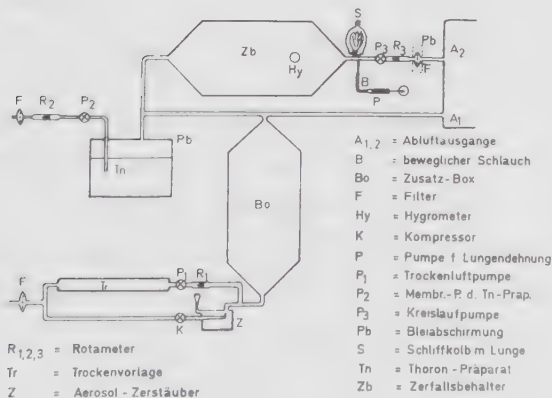


Abb. 3. Aufbauschema der Inhalationsapparatur

B. OP-Technik

Zur Extirpation der Lunge wird eine Ratte (benutzt wurden Wister-Ratten AF/H des Zentralinstituts für Versuchstierzucht Hannover) bis ins Toleranzstadium in einem Exsiccator mit Äther narkotisiert, die Trachea vom Larynx bis oberhalb der Clavikeln freigelegt und unterhalb des Larynx um die Trachea eine lose Schlinge gelegt. Um den Brustkorb übersichtlich freilegen zu können, werden die ihn bedeckenden Muskelschichten ohne Verletzung größerer Arterien abgetrennt. Anschließend wird nach einer Inspiration die Schlinge um die Trachea zugezogen, das Abdomen unterhalb des Sternums eröffnet und die Bauch-Aorta durchtrennt, so daß das Tier in die Bauchhöhle hinein verblutet. Dies Verfahren ist notwendig, damit die Lunge entfaltet bleibt und bei den folgenden Arbeitsgängen die Alveolen möglichst nicht verkleben. Das Diaphragma wird von seinen Haftstellen gelöst, das Sternum herausgetrennt und die Rippen möglichst weit dorsal durchschnitten. Die Pleura visc. darf auch im folgenden nicht verletzt werden, um die späteren Atemexcursionen zu gewährleisten. Nach Entfernung des Thymus werden die zum Herzen führenden Gefäße erst dann durchtrennt, wenn das noch schlagende Herz kein Blut mehr in die Bauchhöhle pumpt, die Lunge eine hellrosa Farbe angenommen hat und somit weitestgehend blutfrei ist. Nach Entfernung des Herzens und des Mediastinum fixieren den Bindegewebes wird die Trachea oberhalb der Schlinge durchtrennt und an ihr die Lunge vorsichtig vom Oesophagus abgezogen. Lungen mit atelektratischen Gebieten, die sich bei den zu den Versuchen zu etwa 20 - 30 % fanden, wurden verworfen.

C. Apparatur für Atemexcursionen

Inhalationsstudien mit extirpierten Kälberlungen sind bereits von REITER (18) durchgeführt worden. Die von REITER (18) konstruierte und dort in ihren Einzelheiten beschriebene Anlage gestattet "Zwerchfellatmung" mit einer Frequenz von 13 min^{-1} . Das zu inhalierende Aerosol wurde gleichzeitig dem von REITER und PLÖTZL (12,17) entwickelten Retentionssimultator zugeführt und die mit dessen Hilfe ermittelten Retentionsgrade mit den Ergebnissen verglichen, die sich nach Veraschung repräsentativer Lungenanteile ergaben.

Für die vorliegenden Untersuchungen diente als Beatmungsgefäß ("künstlicher Brustkorb") für die Rattenlunge ein 250 ml-Schliffkolben SG aus Glas (Abb. 4), an dessen Boden ein Hahn H_1 angeschmolzen wurde. Durch den zugehörigen Schliffstopfen SM aus Metall wurde ein mit Hahn H_2 verschließbares Ausführungsrohr A und ein Hohlzapfen Ho eingelötet. An das Ausführungsrohr werden sowohl der Heber-Trichter He (zur Vordehnung der Lunge) als auch die Pumpe, die die Atembewegungen bewirkt (s.u.) angeschlossen. Über den als Olive auslaufenden Hohlzapfen wird die Trachea gestülpt; über das nach außen führende Ende wird bei der Vordehnung ein Meßrohr M mit verschieblichem Wassertropfen angeschlossen, um das Ausmaß der Vordehnung anzuzeigen. Während der Beatmung wird dieser äußere Teil des Hohlzapfens auf die Beatmungsanlage gesteckt. Diese Apparatur kann auch dazu benutzt werden, Kunststoffausgüsse von Rattenlungen anzufertigen.

Als Pumpe wurde eine gläserne Injektionsspritze seitlich an einer senkrecht stehenden Aluminium-Platte drehbar befestigt. Der Kolben der Spritze ist verstellbar an einem Excenter angebracht, dieser wiederum mit einem Elektromotor verbunden. Entsprechend der normalen Ruhe-Atem-Frequenz der Ratte von etwa 100/min (24) wurde eine Zahnradübersetzung vom Motor zum Excenter so gewählt, daß sich der Excenter mit 100 U/min dreht. Außer der eingestellten Atemfrequenz läßt sich mit dieser Anordnung der Hub der Spritze und damit das Atemvolumen einstellen.

Die Pumpe wird mit dem Ausführungsrohr des Atembehälters verbunden und kann, wenn die gesamte Apparatur mit Flüssigkeit gefüllt ist, definierte Flüssigkeitsmengen hin und herbewegen; die mit ihrer Trachea über den Hohlzapfen gestülpte Lunge folgt diesen Bewegungen in Form von Atemexcursionen.

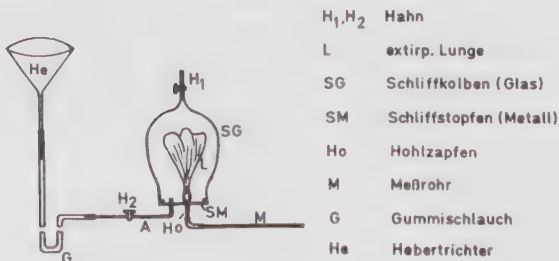


Abb. 4. Schematischer Aufbau des "künstlichen Brustkorbs"

D. Beatmung

Zur Beatmung wird die in C. beschriebene Pumpe mit Anschlußschlauch vollständig und der Schliffkolben etwa zur Hälfte mit physiologischer NaCl-Lösung gefüllt. Nach der Extirpation der Lunge wird diese direkt oberhalb der Bifurkation abgeklemmt, der Teil, um den die Schlinge sitzt, abgeschnitten, die Trachea über den Hohlzapfen Ho gestülpt und mit einem dicken Zwirnsfaden festgebunden. Nach Entfernung der Klemme wird der Schliffstopfen in den Glaskolben gesetzt, verschlossen und der gesamte Kolben um 180° gedreht. Die Lunge schwimmt nun auf der Flüssigkeit bzw. richtet sich auf, wenn anschließend das ganze System mit Hilfe des Heber-Trichters He vollständig mit NaCl-Lösung gefüllt wird. An den Hohlzapfen Ho wird das Meßrohr M (ein vorher geeichtes Glasrohr mit verschieblichem Wassertropfen) angeschlossen, das beim Senken des Heber-Trichters He (bei geschlossenem Hahn H_1 und geöffnetem Hahn H_2) das Ausmaß der Vordehnung anzeigt.

Bei den durchgeführten Versuchen wurden die Lungen auf ca. 3,0 ml vorgedehnt, von dem Tatbestand ausgehend, daß das Atemvolumen einer 120 g schweren Ratte etwa 1,3 ml beträgt (4).

Zur Beatmung mit radioaktiven Aerosolen wird nach Entfernung von Meßrohr und Heber-Trichter der Hohlzapfen Ho auf die Beatmungsapparatur (Abb. 3) hinter der Zerfallsbox Zb aufgesetzt und die Pumpe an A (Abb. 4) angeschlossen, die das Außenmedium NaCl mit einer Frequenz von 100/min (es ist dies

die ungefähre Atemfrequenz der lebenden Ratte) und einem Hub von 1,3 - 1,5 ml hin- und herpumpt, so daß durch diese simulierte Atmung die vorbeiströmende Aerosol-Luft "ein- und ausgeatmet" wird.

Während der Beatmung dürfen sich keine Luftblasen im oberen Teil des Schliffkolbens ansammeln, da sonst das Atemvolumen verändert wird. Wenn, wie das bei den meisten Versuchen der Fall war, bei den ersten Atembewegungen noch Luftblasen hochsteigen, die offenbar aus den Zwischenräumen zwischen Bronchien und Trachea oder den einzelnen Lungenlappen stammen, muß der Vordehnungs-Vorgang wiederholt werden. Wenn nach nochmaligem Vordehnen wiederum Luftbläschen aufstiegen, wurde die Lunge verworfen, da dann die Pleura als geschädigt angesehen werden mußte. Beatmungszeit = 30 min.

E. Schneiden und Gefriertrocknen

Nach Beatmung der Lunge wird diese in ihre einzelnen Lappen zerlegt, die zur Untersuchung bestimmten Lappen auf Böckchen eines Kryostaten (System W. Ditte) aufgefroren und gefrier-geschnitten. Es hat sich als empfehlenswert erwiesen, das Messer des Kryostaten zwischendurch mit angesäuertem Alkohol zu reinigen; man vermeidet dadurch, daß radioaktive Teilchen, die sich eventuell auf dem Messer ansammeln, von nachfolgenden Präparaten mitgenommen, und dadurch die Ergebnisse verfälscht werden.

Die einzelnen Schnitte werden auf vorher mit Eiweiß-Glycerin bestrichene und auf die Temperatur des Kryostaten ($\sim 25^{\circ}\text{C}$) gebrachte Objektträger fixiert, indem man vorsichtig durch Andrücken des Daumens auf die Rückseite des Objektträgers den Schnitt leicht antaut. Dabei muß vermieden werden, daß bei zu starker Erwärmung des Objektträgers das gesamte Eis (in das das Präparat eingebettet ist) taut, da dann die NaCl-Kristalle in Lösung gehen und die angelagerte Aktivität verschoben werden könnte.

Es hat sich weiterhin als zweckmäßig erwiesen, die Schnitte vom Kryostaten aus in eine Gefriertrocknungsanlage einzuschleusen, wobei jedoch wegen der kurzen Halbwertszeiten die für die einzelnen Arbeitsphasen üblichen Zeiten stark verkürzt werden mußten. Als ausreichend für die vorliegenden Versuche erwies sich folgendes Vorgehen: Das Vakuum von 0,5 Torr wurde nach etwa 20 min erreicht, anschließend

wurden die Heizplatten der Anlage innerhalb einer Stunde auf etwa 90° C aufgeheizt. Die Lufttemperatur im Kryostaten betrug dann etwa 10° C. Die Belüftungszeit lag bei 20 - 30 min.

Die Wasserlöslichkeit des NaCl-Aerosols, vor allem auch des Radiobleis, erforderte eine Präparationstechnik, die eine Verlagerung der Radioaktivität weitgehend ausschließt. Mit dem somit geforderten Gefrierschneide-Verfahren war gleichzeitig eine sinnvolle Methode gegeben, die den radioaktiven Abfall des relativ kurzlebigen Pb-212 kaum in Erscheinung treten ließ. Man muß dafür bei dem durch seine feine Gerüststruktur gegen mechanische Eingriffe sehr empfindlichen Lungengewebe Schnittdicken von 20 - 40 μ in Kauf nehmen, die sich schlecht anfärben lassen.

F. Autoradiographie mit Stripping-Film

Im Anschluß an die Gefriertrocknung werden die Objektträger mit Stripping-Film (Kodak AR 10) bezogen: Man läßt bei möglichst wenig Rotlicht entsprechend zugeschnittene Filmstreifen mit der Fotoschicht nach unten auf einer Wasseroberfläche 10 min quellen. Anschließend verfährt man in üblicher Weise (3), führt den mit Eiweißglycerin vorbehandelten Objektträger im Wasser unter einen Filmstreifen, hebt den Träger an, so daß sich der Film auf das Präparat legt und klappt die überstehenden Ränder auf der Rückseite um. Dies muß möglichst schnell geschehen, um Aufweichungen des Präparates und Verschiebungen der Aktivitäten zuvorkommen.

Die bezogenen Präparate werden in lichtdichten Kästen exponiert. Zur Vermeidung von background-Bildung, die durch hohe Temperaturen gefördert wird, exponiert man kurz oberhalb des Gefrierpunktes (4°C). Zugaben größerer Mengen von Trockenmittel steigern ebenfalls die Gefahr der background-Bildung durch zu schnelle Trocknung (19); als gut geeignet haben sich Trockenbeutel der Fa. Grace, Bad Homburg, erwiesen.

Nach der Exposition werden die Filme in Kodak LD 19 (7) entwickelt. Als für die vorliegenden Untersuchungen optimale Zeiten erwiesen sich: 4,5 min entwickeln, abspülen mit Wasser, 3 min fixieren und 1 min wässern. Diese sehr kurzen Zeiten wurden wegen der Ablösungsgefahr gewählt, später kann man nachfixieren oder nachwässern.

G. Ermittlung der Aktivitätsverteilung

Entsprechend dem Ziel dieser Arbeit, Informationen über die unterschiedliche räumliche Abscheidung der inhalierten Aerosole in verschiedenen Tiefen des Atemtraktes und damit über die unterschiedliche Strahlenbelastung zu erhalten, ergibt sich die Notwendigkeit, die spezifischen Aktivitäten (Impulsraten / Volumen) in den verschiedenen Bereichen des Atemtraktes zu ermitteln.

Dazu wird der betreffende Lungenlappen vom Ansatz des Hauptbronchus aus in Richtung der Peripherie wie bei E. geschnitten. Da der Aktivitätsgehalt eines einzelnen ($40\ \mu$ -) Schnittes relativ gering ist, wurden zehn aufeinander folgende Schnitte als eine Probe von $400\ \mu$ Dicke im γ -Probenwechsler gemessen. Zur Ermittlung des Volumens wurden der vor und der hinter der Probe liegende Schnitt (bei der ersten Probe also der 0. und der 11. Schnitt) auf Objektträger aufgebracht, die Flächen unter einer Binokular-Lupe bestimmt und der Mittelwert der beiden Flächen als mittlere Fläche der Probe gewertet.

Bei den Inhalationsversuchen mit dem Aerosol größeren Durchmessers und anschließenden γ -Messungen hatten sich die in IV. dargestellten Schwankungen ergeben. Um diese Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich β -Messungen im "flow counter" durchgeführt. Dieses β -Meßverfahren mit

seiner erheblich größeren Empfindlichkeit erlaubt Aktivitätsmessungen am einzelnen Schnitt, stellt also eine Art "Feinmessung" dar, während die Messung über γ -Emission, bei der die Selbstabsorption keine Rolle spielt, besser geeignet ist, die Aktivität größerer Volumina, wie sie sich z.B. bei der Untersuchung ganzer Lungenlappen ergeben, zu ermitteln.

Um die Meßergebnisse der beiden erwähnten Verfahren vergleichen zu können, wurden die (jeweils aus zehn Einzelschnitten bestehenden) Proben "versetzt" in zwei Hälften geteilt, das heißt, wenn man die einzelnen Schnitte jeder Probe fortlaufend mit Nummern von 1 bis 10 versieht, bestand die erste Hälfte aus den Schnitten Nr. 2,4,6,8,10, die zweite Hälfte aus den Schnitten Nr. 1,3,5,7,9.

Die erste Hälfte (Nr. 2,4,6,8,10) wurde als eine Probe im γ -Probenwechsler gemessen.

Von der zweiten Hälfte (bestehend aus 1,3,5,7,9) wurden die Schnitte Nr. 1 und 3 nebeneinander auf einen Objektträger aufgebracht. Das gleiche geschah mit Nr. 5 und 7, während Nr. 9 einzeln auf einem Objektträger klebte. Im flow counter wurden die Impulsraten über jedem Objektträger ermittelt, und anschließend von allen Schnitten die Flächen unter einer Binokularlupe bestimmt. Für die Berechnung der spezifischen Aktivitäten wurden die Flächen der gemeinsam auf einem Objektträger aufgebrachten Schnitte

(z.B. Nr. 1 und 3) addiert, da ja in diesen bei der β -Messung die Summe der Impulsraten zweier Schnitte gemessen wurde.

Die jeweiligen Flächen der Schnitte Nr. 1 und 9 wurden (neben ihrer Verwendung zur Berechnung der spezifischen Aktivität beim flow counter-Verfahren) zusätzlich dazu benutzt, die mittleren Flächen beim γ -Meßverfahren zu ermitteln, da die Schnitte einer Probe im γ -Probenwechsler zur Flächenbestimmung nicht mehr verwendet werden können. (Man müßte also für die Flächenbestimmung beim γ -Meßverfahren zusätzliche Schnitte vor und hinter jeder Probe anfertigen, diese Materialverluste lassen sich durch die Verwendung der Schnitte aus dem flow counter-Verfahren vermeiden.)

Die eben beschriebene Aufteilung erwies sich als die verfahrenstechnisch günstigste, ausgehend davon, daß beim flow counter-Verfahren Meßpunkte gefunden werden sollten, die zwischen den Meßpunkten der γ -Messung lagen.

Mit Hilfe des γ -Meßverfahrens wurden in weiteren Versuchen die Gesamtaktivitäten der einzelnen Lappen ermittelt. Hierbei wurde nach Inhalation gemäß 2.A - D. die Lunge in ihre einzelnen Lappen zerlegt und diese wie auch die Trachea (mit Bifurkation und anhängenden Stammbronchen) als je eine Probe gemessen, anschließend getrocknet, gewogen und die Impulsraten auf Trockengewicht berechnet.

Außerdem wurden nach jedem Inhalationsversuch vom Wasser des "künstlichen Brustkorbs" Proben entnommen, um festzustellen, ob und wieviel der aufgenommenen Aktivität während der Inhalation ins Umgebungswasser diffundiert war.

IV. Ergebnisse und Besprechung der Ergebnisse der Inhalations-Untersuchungen

1) Die γ -Messungen nach Inhalation mit dem Aerosol kleineren Durchmessers ergaben, daß dieses Aerosol weitgehend bis in die Alveolen dringt, bzw. daß die Aktivität vom Bronchus aus in Richtung Peripherie relativ gleichmäßig ansteigt, so daß der größte Teil der Aktivität in der Peripherie abgelagert wird, dies Aerosol demnach als "lungengängig" zu bezeichnen ist.

Die Kurven in Abb. 5 zeigen den Verlauf des Anstiegs der Impulsraten aus jeweils $0,4 \text{ mm}^3$. Dabei wurde auf der Abszisse jeweils die Entfernung vom Eintritt des Hauptbronchus in Richtung der Peripherie aufgetragen. Die Ordinate gibt die spezifischen Aktivitäten an. Das autoradiographische Bild eines solchen peripheren Schnittes zeigt Abb. 7.

2) Im Gegensatz dazu lassen die Abb. 6 a-c erkennen, daß bei der Inhalation mit dem Aerosol größeren Durchmessers von diesem monotonen Gang der Teilchen-Deposition nichts zu erkennen ist. Es treten regelmäßige, häufiger jedoch unregelmäßige Schwankungen in der Aktivitätsverteilung auf, die nicht mehr statistischer Art sein können. Der Grund hierfür kann demnach nur durch einen anderen Abscheidungsmodus bedingt sein; daher wurde zum Vergleich und zur weiteren Überprüfung dieser Ergebnisse das Meßverfahren mittels

Proportional-Zählrohr angewandt. Da, wie vorher betont, diese Methode empfindlicher ist, erlaubt sie, mehr Meßpunkte (Einzelschnitte!) in dichterem Reihenfolge als bei der γ -Meßmethode zu erhalten, so daß bei dieser "Feinmessung" eventuell auftretende Maxima im Kurvenbild extremer gezeigt werden, was dann außerdem auf Aktivitätsansammlungen in eng begrenzten Bezirken hinweist.

Hierzu ist zu bemerken, daß eine gewisse Konzentrierung von Aktivität an einigen Stellen der peripheren Lungenabschnitte bereits bei den autoradiographischen Untersuchungen nach Inhalation mit dem Aerosol kleineren Durchmessers festgestellt wurde (Abb. 7c, Pfeil), die aber offenbar das Gesamtbild der Aktivitätsverteilung nicht beeinflußt.

Der oben erwähnte Vergleich der beiden Meßmethoden (γ - und β -Messung) ist in Abb. 8 dargestellt: 8/I zeigt die mit Hilfe der γ -Messung erhaltene Aktivitätsverteilung eines rechten Oberlappens.

Zu einem differenzierteren Bild der Kurve gelangt man mit Hilfe der β -Meßmethode, hier liegen die einzelnen Meßpunkte dichter beisammen (8/III).

Da die beiden Kurven 8/I und 8/III mit Hilfe verschiedener Meßverfahren ermittelt wurden (denn sie stellen die Meßergebnisse nach der in Kap. III, 2.G. beschriebenen "Aufteilung einer Probe in zwei Hälften" dar), wurden als noch

besser zum Vergleich geeignet die Werte für die Kurve 8/II folgendermaßen errechnet: Die Impulsraten der zweiten Hälfte einer Probe (also von Schnitten Nr. 1,3,5,7,9) wurden addiert und auf Einheitsvolumen umgerechnet. Hierdurch werden jeweils drei durch die "Feinmessung" erhaltenen Punkte der Kurve 8/III zu einem zusammengefaßt und man hat damit erreicht, daß jeder Punkt dieser entstandenen Kurve 8/II

- a) einem Punkt der Kurve 8/I (γ -Messung) entspricht und
- b) die Zusammenfassung dreier Punkte der Kurve 8/III (β -Messung) darstellt.

3) Zum Vergleich der einzelnen Lappen untereinander wie auch mit der Trachea wurden diese nach Messung im γ -Probenwechsler bei 50° C 24 Stunden getrocknet und gewogen. Die unten angeführte Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der erhaltenen Impulsraten/mg Trockengewicht. (r.O.L. = rechter Oberlappen, r.M.L. = rechter Mittellappen, r.U.L. = rechter Unterlappen, M.L. = Mittellappen, l.L. = linker Lappen, Tr. = Trachea). Dabei zeigte sich, daß nach Inhalation mit dem Aerosol kleineren Durchmessers der Wert für die Trachea etwa in der Größenordnung der anderen Lungenteile liegt, während er nach Inhalation mit dem Aerosol größeren Durchmessers erheblich größer ist. Dies weist darauf hin, daß bei der Beatmung mit dem groben Aerosol der größte Anteil bereits in der Trachea und an der Bifurkation abgeschieden wird. Abb. 9 zeigt das autoradiographi-

sche Bild eines Schnittes unterhalb der Bifurkation (nach Inhalation mit dem Aerosol größeren Durchmessers) mit massiven α -Spuren.

	r.O.L.	r.M.L.	r.U.L.	M.L.	l.L.	Tr	
Aer.mit gr. $\emptyset$	1760	2550	2170	1290	1100	27680	Imp/mg-min
Aer.mit kl. $\emptyset$	5700	6800	9500	10300	5100	6200	Imp/mg-min

Hier muß betont werden, daß es sich bei diesen Ergebnissen, bedingt durch die Wahl der Methode, um eine Art "Momentaufnahme" handelt, die nur mit größter Vorsicht auf andere Verhältnisse übertragen oder verallgemeinert werden darf, da sich in vivo die Bedingungen - besonders die statistisch zu betrachtenden "Zeitaufnahmen" bei längeren Inhalationen und die sich dann einstellenden Gleichgewichte - durch z.B. aktiven Transport oder Sekretproduktion ändern.

Zur Frage der Diffusion ins Umgebungswasser ließ sich feststellen, daß der prozentuale Anteil der diffundierten Aktivität bei der Inhalation mit dem Aerosol größeren Durchmessers mit 1,3 - 5 % der insgesamt von der Lunge aufgenommenen Aktivität (berechnet aus der Summierung aller gemessener Impulsraten, die dann mit denen aus dem Umgebungswasser

ins Verhältnis gesetzt wurden) etwas niedriger lag als nach Inhalation mit dem Aerosol kleineren Durchmessers; hier schwankten die Werte zwischen 5 und 10 %.

4) Es muß für die vorliegenden Versuche angenommen werden, daß der Selbstreinigungsprozeß der Lunge wenigstens teilweise noch intakt ist, da die Flimmerbewegung in den Bronchen, die ausschlaggebend für den Reinigungsprozeß in den tiefen Lungenanteilen ist, durch die Atembewegung anhält und nur kurzzeitig während der Extirpation unterbrochen wurde. (Zwischen 2 und 6 min.) Dagegen ist beispielsweise die lymphogene Reinigungskapazität nicht mehr funktionsfähig, da der gesamte Kreislauf bei den Versuchen ausgeschaltet wurde. Bei den autoradiographisch untersuchten Präparaten war viel Schleim in Bronchen und Trachea, während die Alveolargebiete fast schleimfrei waren, ein weiterer Indikator dafür, daß der Selbstreinigungsprozeß der Alveolen und tiefen Lungenabschnitte während der Inhalation noch intakt waren, während der Sekretvorgang selbst zum Stillstand gekommen sein muß, da der hydrostatische Druck des Blutkreislaufs sowie der onkotische Druck der darin befindlichen Eiweißkörper, also die Versorgungsgrundlage für die Sekretsynthese, nicht mehr vorhanden sind.

Hinsichtlich der Meinungsverschiedenheiten über den Einschleufungsmechanismus von inhalierten Aerosolen in das Interstitium (21) läßt sich feststellen: KLOSTERKÖTTER (8) hat gefunden, daß bei in vivo-Inhalationen die Phagozytose

sofort nach der Tötung des Tieres zum Stillstand kommt. Sie scheidet demnach für die hier durchgeführten Versuche aus. Der Umstand, daß beide Aerosole auch im Interstitium abgelagert gefunden wurden, spricht dafür, daß für den Einschleusungsmechanismus nicht Phagozytose, sondern der von HAYEK (zitiert bei KLOSTERKÖTTER 8) behauptete Unterdruck im Bindegewebe verantwortlich ist.

5) Eine zusammenfassende Darstellung der in den letzten Jahren von LANDAHL, DAUTREBENDE, ALTSHULER, FINDEISEN, BROWN, MORKAN, HATCH u.a. veröffentlichten Untersuchungen findet sich bei JAKOBI (6). Danach wird die Abscheidung von Aerosol-Teilchen im Atemtrakt von den drei Prozessen "Sedimentation", "Trägheitsabscheidung" und "Diffusion" beeinflusst, wobei alle drei Faktoren stark von der Atemfrequenz abhängig sind:

Abscheidung durch Sedimentation wird mit der Verweilzeit des Aerosol-Gemisches im Atemtrakt größer, und kann bei den vorliegenden Versuchen mit ihren hohen Frequenzen von 100 min^{-1} vernachlässigt werden.

Die Abscheidungswahrscheinlichkeit auf Grund von Diffusion wird sowohl mit steigender Atemfrequenz als auch mit steigender Teilchengröße kleiner. Sie wird demnach für die Inhalation mit dem Aerosol kleineren Durchmessers die größere Rolle spielen, besonders wenn man bedenkt, daß sich bei einer Beatmungsdauer von 30 min hinsichtlich der Konzentra-

tion der Aerosol-Teilchen im Alveolarbereich auf Grund des Restluftmechanismus ein Gleichgewicht einstellen kann.

Gegensätzlich zur Diffusionsabscheiderate wird die Trägheitsabscheidung sowohl mit steigender Teilchengröße als auch mit steigender Atemfrequenz größer, sie wird demnach für die Inhalation mit dem Aerosol größeren Durchmessers eine bedeutendere Rolle spielen.

Auf Grund dieser Zusammenhänge lassen sich die Ergebnisse der durchgeführten Inhalationsversuche folgendermaßen deuten: Das Aerosol kleineren Durchmessers folgt dem Inhalationsstrom bis hinein in den Alveolarbereich; welcher der beiden Prozesse - Diffusions- oder Trägheitsabscheidung - im Alveolarbereich die größere Rolle spielt, müßte in weiteren Versuchen geklärt werden. Die Abscheidung in den oberen Bereichen ist relativ gering.

Bei den Inhalationsversuchen mit dem Aerosol größeren Durchmessers werden die größeren Teilchen des Aerosols durch Trägheit abgeschieden. Die plötzlich auftretenden Schwankungen - das heißt große Abscheideraten in kleinen Bezirken - lassen vermuten, daß die größeren Teilchen an Verzweigungsstellen des Atemtraktes abgeschieden werden. Eine Bestätigung hierfür dürften auch die in 3) beschriebenen Ergebnisse sein. Damit lassen sich auch die Unregelmäßigkeiten der Schwankungen (Schwankungen der Art, wie sie z.B. Abb. 6 zeigt, wurden viel häufiger gefunden als regelmäßige Schwankungen wie in Abb. 8) innerhalb einer Lunge

oder eines Lappens erklären: Wenngleich bei den Versuchen nur Lungenlappen ausgewertet wurden, die zum einen nicht beschädigt, zum anderen keine atelektatischen oder sonstwie makroskopisch zu erkennenden Veränderungen aufwiesen, ist einzusehen, daß Abweichungen (biologischer oder auch zunächst nicht sichtbarer präpathologischer Art), wie weiter auch unter 6) beschrieben, eher unregelmäßige als regelmäßige Schwankungen hervorrufen würden.

Im übrigen werden Abscheideprozesse im Atemtrakt nach Inhalation durch das Wachstum der Aerosol-Teilchen bei steigender Luftfeuchtigkeit beeinflusst. Diese Tatsache spielt für die vorliegenden Versuche unter Umständen insofern eine Rolle, als Größenveränderungen von Aerosol-Teilchen besonders ausgeprägt im Bereich der maximalen Luftfeuchten beobachtet wurden. Die Untersuchungsergebnisse auf diesem Gebiet differieren beträchtlich. PORSTENDÖRFER (16) fand bei seinen Untersuchungen mit NaCl-Aerosolen Teilchenradiusvergrößerungen bis maximal um einen Faktor 3, während die bei ihm beschriebenen von DAUTEBANDE, WALKENHORST und ZEBEL veröffentlichten theoretischen Berechnungen und Untersuchungen Vergrößerungen bis um einen Faktor 7 ergaben.

Inwieweit diese Ergebnisse - abgesehen von den Differenzen - auf die vorliegenden Untersuchungen übertragen werden können, erscheint jedoch fraglich, da einerseits nicht gesichert ist, daß (bedingt durch das Fehlen des zur Einstellung des Feuchtegehalts notwendigen Nasen-Rachen-Raumes

und der kurzen Verweilzeit der Aerosole in der Lunge) sich ein Feuchtgleichgewicht einstellt, andererseits nicht feststeht, ob die bei den Autoren vorausgesetzte relative Feuchte von 100 % auch für die vorliegenden Untersuchungen anzunehmen ist.

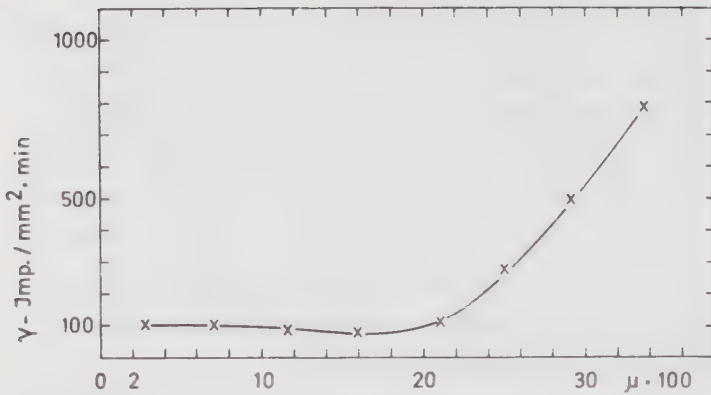
Ein Vergleich der bei JAKOBI (6) zusammengefaßten Darstellungen über Aerosol-Inhalation zeigt zum einen, daß die Untersuchungsergebnisse in einem Größenbereich der Aerosole von 0,05 bis 5 μ nur für eine mittlere Atemfrequenz von 10 bis 20 min^{-1} mit geringer Streuung übereinstimmen, zum anderen, daß die Größen der für die vorliegenden Versuche benutzten Aerosole im Bereich des "Minimums" der Abscheidung liegen. Dabei steht jedoch nicht fest, inwieweit das Minimum für die vorliegenden Versuche gültig ist, bzw. durch die - verglichen mit den früheren Untersuchungen - extrem hohen Atemfrequenzen verändert wird. Dies wäre in weiteren Untersuchungen zu klären.

6) Quantitative Aussagen lassen sich mit der gewählten Methode aus folgenden Gründen nicht machen:

a) Die Atemexcursionen der einzelnen Lungenlappen oder einzelner Gebiete innerhalb der Lappen, sind immer verschieden und nicht vergleichbar stark, da sie von ihrem relativ innigen Kontakt mit der Pleura parietalis gelöst sind; die anatomisch (durch Brustraum, Herz mit Gefäßen, Oesophagus und

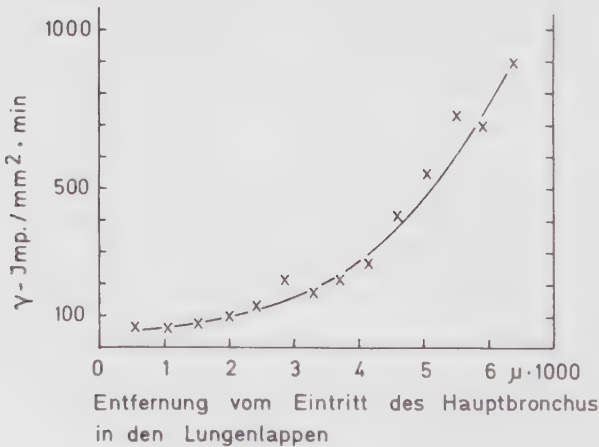
Mediastinum) bedingte Umgebung fällt aus, so daß die individuelle Ausdehnung einzelner Gebiete in viel stärkerem Ausmaß nicht mehr von der Umgebung (die eine gleichmäßige Ausdehnung erzwang), sondern von Faktoren im Inneren der Lunge wie z.B. des Bindegewebes oder der Alveolen, Atelektasen, Verklebungen abhängt. Unterschiedliche Verteilungsmodi in einzelnen Lappen oder Bezirken, wie sie ANTWEILER (1) gefunden hat, können somit nicht verglichen oder auf in vivo-Verhältnisse übertragen werden.

b) Eine Messung von Impulsraten in den einzelnen Bronchen würde eine Sektion der Rattenlunge voraussetzen. Dies war einerseits mit den vorhandenen Mitteln nicht durchführbar, andererseits dürfte der Erfolg solcher Versuche fraglich sein, da, abgesehen von der Empfindlichkeit und Unhandlichkeit des Gewebes, einer längeren Aufarbeitungszeit immer die verhältnismäßig kurze HWZ des benutzten Nuklids entgegensteht.



Entfernung vom Eintritt des Hauptbronchus in den Lungenlappen

Abb. 5a. Aktivitätsverteilung des Aerosols kleineren Durchmessers in einem rechten Oberlappen



Entfernung vom Eintritt des Hauptbronchus in den Lungenlappen

Abb. 5b. Aktivitätsverteilung des Aerosols kleineren Durchmessers in einem rechten Unterlappen

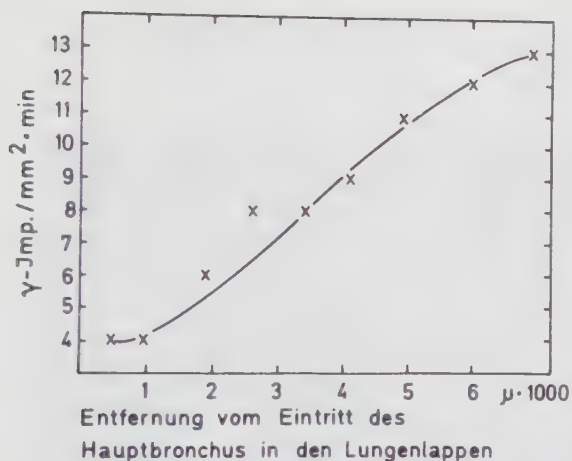


Abb. 5c. Aktivitätsverteilung des Aerosols kleineren Durchmessers in einem Mittellappen

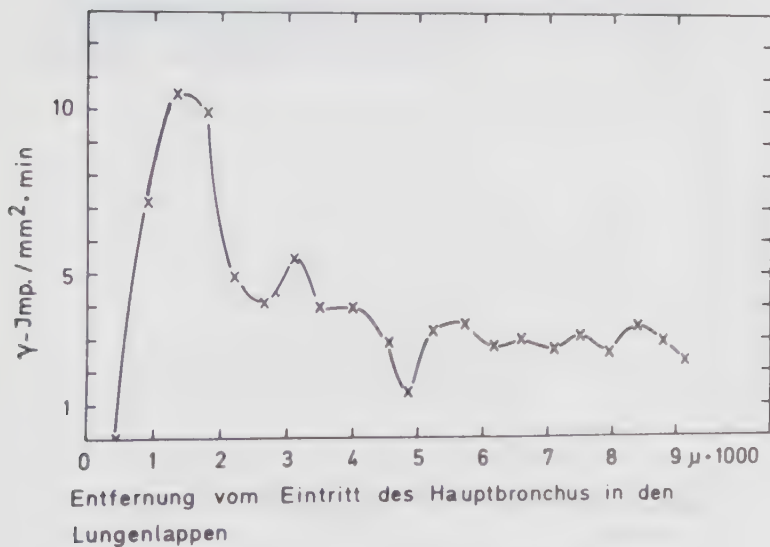


Abb. 6a. Aktivitätsverteilung des Aerosols größeren Durchmessers in einem rechten Oberlappen

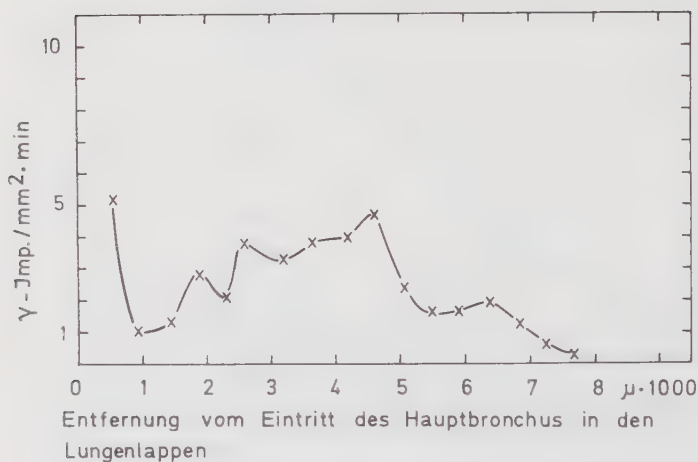


Abb. 6b. Aktivitätsverteilung des Aerosols größeren Durchmessers in einem rechten Mittellappen

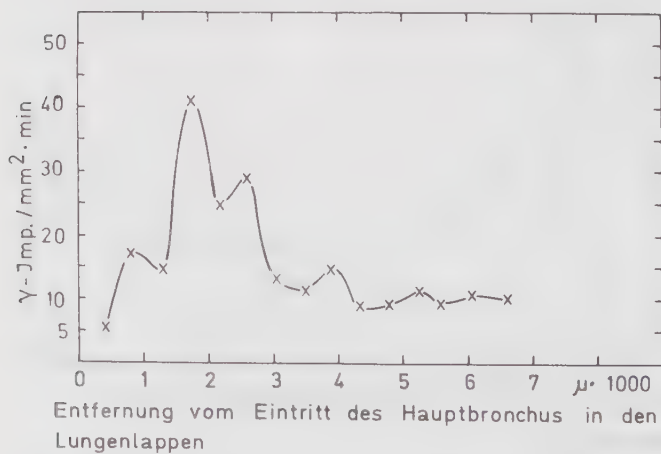


Abb. 6c. Aktivitätsverteilung des Aerosols größeren Durchmessers in einem Mittellappen

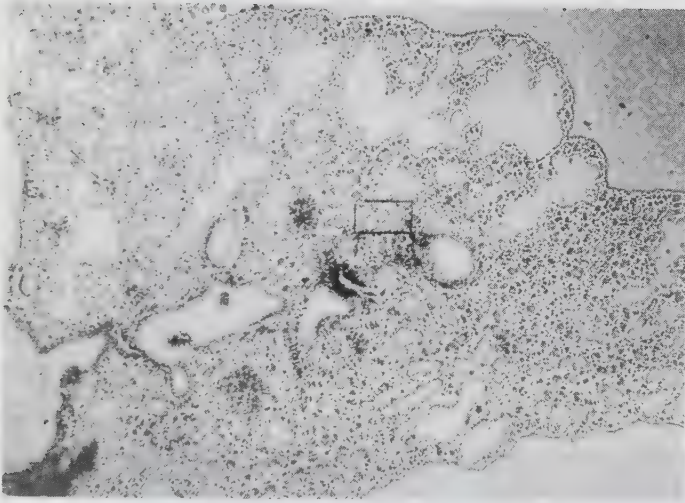


Abb. 7 a
Peripherer Schnitt eines Mittellappens
Abb.-Maßstab 1 : 12

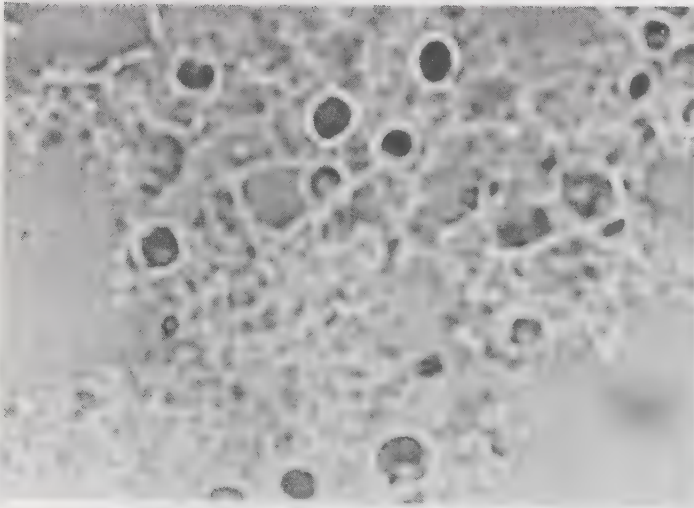


Abb. 7 b
Ende des
Präparates

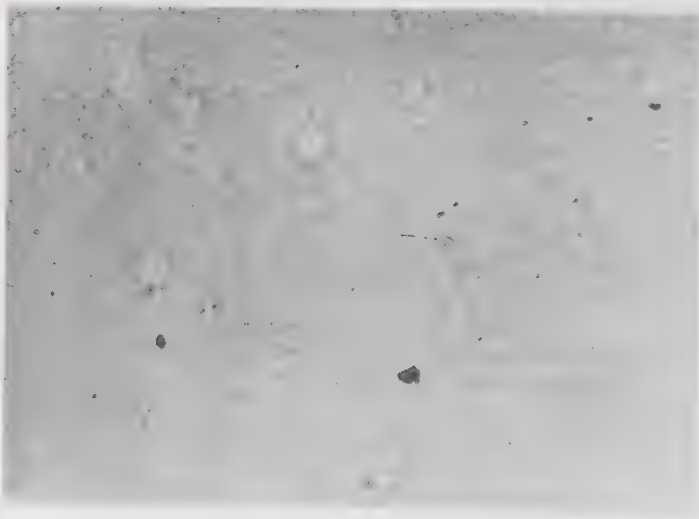


Abb. 7 c
Ebene der
 α -Spuren

Vergrößerungen des eingezeichneten Ausschnittes von Abb. 7 a
Abb.-Maßstab 1 : 180

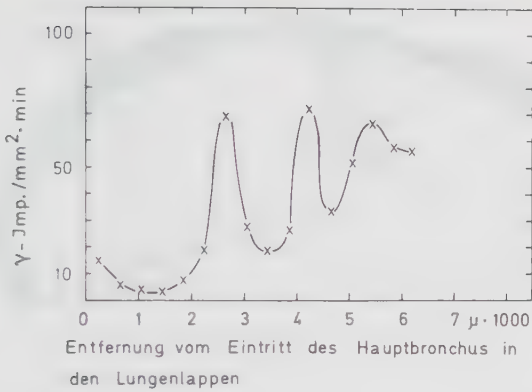


Abb. 8/I Aktivitätsverteilung des Aerosols größeren Durchmesser in einem rechten Oberlappen

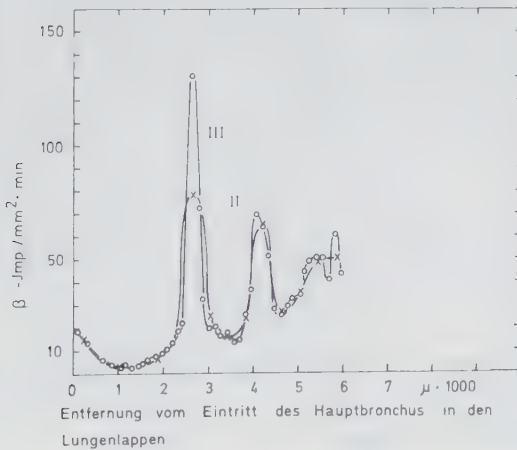


Abb. 8/II und III Aktivitätsverteilung des Aerosols mit größerem Durchmesser in dem rechten Oberlappen, dessen Werte mittels γ-Messung in 8/I dargestellt sind. x = Mittelwerte von je drei Einzelwerten der Kurve III = °

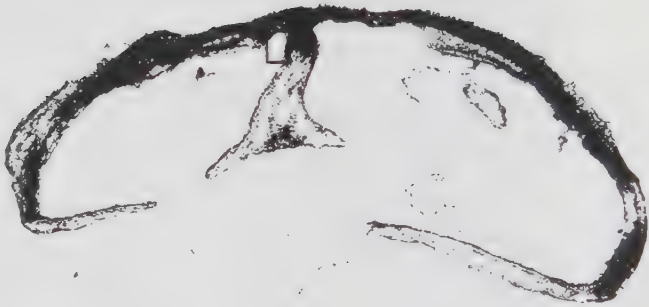


Abb. 9a. Schnitt durch die Bifurkation etwa 1 mm unterhalb
der Teilungsstelle. Abb.-Maßstab 1 : 15

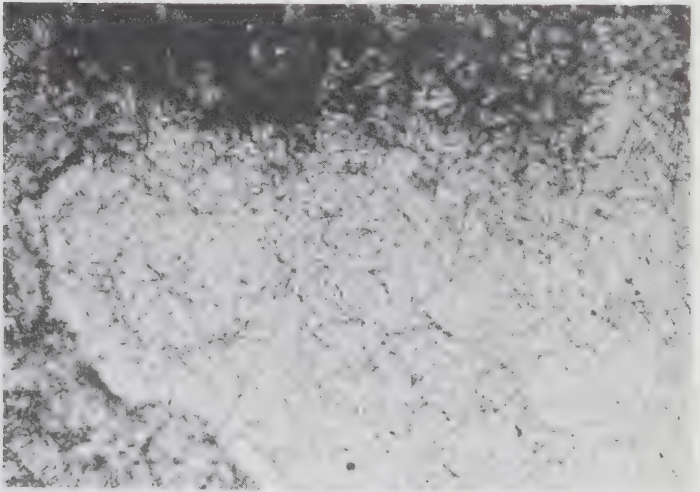


Abb. 9b. Vergrößerung des oben eingezeichneten Ausschnittes
Abb.-Maßstab 1 : 300

V. Ergebnisse und Besprechung der Ergebnisse der Lungen- kunststoffausguß-Präparation

Die Lunge wird extirpiert (wie unter III, 2.B beschrieben) und in der in Abb. 4 gezeigten Apparatur befestigt, indem die Trachea über den Hohlzapfen Ho gestülpt und mit einem dicken Zwirnsfaden festgebunden wird. Der Schliffkolben wird über den Hebertrichter He mit Wasser gefüllt, Hahn 1) geschlossen und durch Anheben des Hebertrichters die Lunge weitgehend entlüftet. Bei Vorversuchen hatte sich gezeigt, daß ein Überdruck von 80 - 100 cm Wassersäule ausreicht. In den Hohlzapfen wird ein dünner Gummischlauch eingeführt, der

- a) bis in die Trachea hineinreicht,
- b) eine in ihn selbst eingeführte Injektionskanüle fest umschließt,

Das Ausgußmittel wird dann mit Hilfe einer Injektions-spritze per Hand eingespritzt.

Als Ausgußmittel wurden verwandt:

- a) "Plastoid", ein anfärbbarer Einkomponenten-Polyvinyl-Kunststoff der Fa. Röhm & Haas, der nach dem Einspritzen 2 h bei 35° C, anschließend bei 50° C 24 bis 48 Stunden gehärtet wird.
- b) "Tensol-Cement No. 7" der Fa. Mensching AG, der als Zweikomponenten-Klebstoff für Kunststoffe vertrieben wird. Die beiden Komponenten werden direkt vor dem Einspritzen zusammen-

gerührt, die Erhärtungszeit hängt von dem Mengenverhältnis der beiden Komponenten ab.

Nach dem Erhärten wird die Lunge in einer 20 %igen NaOH der Korrosion unterworfen und das Negativ nach etwa 24 Stunden mit Wasser ausgewaschen.

Die einzuspritzende Menge richtet sich nach der Größe der Lunge (bei den durchgeführten Versuchen mit etwa 200 g-Ratten zwischen 1,8 und 3,5 ml).

Das Einspritzen darf nicht zu schnell erfolgen, da das empfindliche Gewebe reißen kann. Die besten Ergebnisse wurden mit einer Einspritzzeit von etwa 3 min pro Ausguß erzielt.

Als Ergebnis erhält man die in Abb. 10 und 11 dargestellten Ausgüsse von Rattenlungen, bei denen die injizierten Stoffe bis in die Alveolarbereiche vorgedrungen sind.

Zum Vergleich der beiden Stoffe und zum Verarbeitungsmodus läßt sich folgendes aussagen:

Da sich die beiden Stoffe etwa gleich gut bzw. schlecht verarbeiten lassen (sie besitzen hinsichtlich der Viskosität beide etwa die Konsistenz des Honigs) wird die Wahl zwischen beiden nicht zuletzt davon abhängen, welche Arbeitsbedingungen jeweils vorliegen, bzw. welche Mengen injiziert werden müssen (Die Erhärtungszeiten beim Plastoid verlängern sich bei größeren Mengen erheblich). Hier liegt ein Vorteil des Tensol-Cements, bei dem man durch Variation der Mengenverhältnisse die Vernetzungszeit und damit auch in

engen Grenzen die "Endhärte" variieren kann. Dies wird unter Umständen eine Rolle spielen, falls die Präparate eingebettet und/oder geschnitten werden sollen, was mit geeigneten Einbettungsmitteln möglich sein muß. Ganz entscheidend zeigte sich Tensol-Cement bezüglich des Zusammenhangs einzelner größerer Teile dem Plastoid überlegen: Es konnte bei den durchgeführten Versuchen ein zusammenhängendes und vollständiges Lungenpräparat, wie es Abb. 10 zeigt, nur mit Tensol-Cement hergestellt werden. Plastoid drang zwar wie Tensol-Cement gut bis in die Alveolarbereiche vor, jedoch waren nach Korrosion die Teile nie vollständig zusammenhängend. Dies Ergebnis mag einerseits durch die benutzte Versuchsanordnung bedingt gewesen sein, andererseits spielt bei Plastoid wahrscheinlich der Schrumpfungsprozeß eine größere Rolle als beim Tensol-Cement: Nach ROMEIS (20) steigt beim Plastoid nach Polymerisation das spezifische Gewicht von 0,946 auf 1,18.

Der Unterschied beim Vergleich der peripheren Lungenoberfläche (Abb. 11a zeigt eine durch Plastoid, Abb. 11 b eine durch Tensol-Cement ausgegossene Oberfläche) läßt sich ebenfalls durch diesen Schrumpfungsprozeß erklären. Die in Abb. 11a gezeigte Plastoid-Oberfläche verdeutlicht, wie Kapillar- und Bindegeweberäume (im Präparat als Hohlräume sichtbar) weit gestellt sind, ein Anzeichen dafür, daß der Plastoid-Kunststoff beim Erhärten unter Schrumpfungsspannung stand.

Abb. 11c zeigt den Tensol-Cement-Ausguß eines einzelnen Alveolarbäumchens mit den zuführenden Atemwegen, die auf Grund der bei dieser Vergößerung sehr geringen Tiefenschärfe nur unscharf dargestellt werden konnten.



Abb. 10. Kompletter Ausguß einer Lunge mit Tensol-Cement

Vorderansicht
Hinteransicht

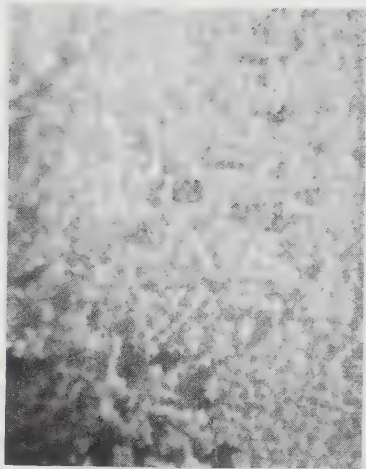
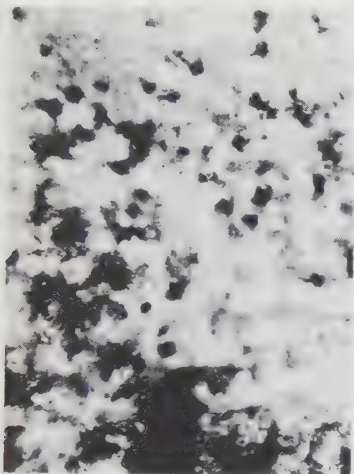


Abb. 11a. Plastoid-Ausguß

Abb. 11b. Tensol-Cement-Ausguß

Oberfläche der Rattenlunge, Abb.-Maßstab etwa 1 : 12



Abb. 11c. Tensol-Cement-Ausguß eines einzelnen Alveolar-Bäumchens, Maßstab etwa 1 : 10

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe einer kombinierten in vivo-in vitro-Methode die Verteilung radioaktiver Aerosole untersucht:

Dazu wurden im ersten Teil Inhalationsuntersuchungen durchgeführt: Rattenlungen wurden extirpiert und in einen "künstlichen Brustkorb" eingesetzt. Dieser besteht aus einem verschlossenen, mit Flüssigkeit gefüllten Glaskolben, in dem die Lunge an der Trachea so aufgehängt wird, daß die Trachea Verbindung nach außen hat. Bei Veränderung der die Lunge umgebenden Flüssigkeitsmenge führt die Lunge (bezüglich Frequenz und Volumen definierte) Atembewegungen durch. Bei den Versuchen wurden zwei im Partikeldurchmesser verschiedene Aerosole eingeatmet, die vorher durch Anlagerung von Thoron-Folgeprodukten aktiviert waren.

Einzelne Lappen wurden nach Beatmung gefriergeschnitten und (neben autoradiographischen Untersuchungen, die sich jedoch als wenig aussagekräftig erwiesen) die Aktivitätsablagerungen mit Hilfe zweier Methoden gemessen:

- 1) γ -Messung von jeweils 10 zu einer Probe zusammengefaßten 40 μ -Schnitten,
- 2) β -Messung einzelner Schnitte.

Für beide Verfahren wurden die spezifischen Aktivitäten berechnet.

Als Ergebnis des ersten Teils wurde festgestellt, daß sich das Aerosol mit dem kleineren Partikeldurchmesser (middle-

rer Teilchendurchmesser des aktivierten Aerosols = $0,56 \mu$) bis in den Alveolarbereich als gut durchgängig erwies.

Bei dem Aerosol mit dem größeren Teilchendurchmesser (mittlerer Teilchendurchmesser des aktivierten Aerosols = $0,99 \mu$) traten Schwankungen auf, die das Überwiegen eines anderen Abscheidungsmodus - wahrscheinlich Trägheitsabscheidung - vermuten lassen.

Im zweiten Teil wurde mit Hilfe des "künstlichen Brustkorbs" eine Methode ausgearbeitet, die die Herstellung kompletter Lungen-Kunststoffausgüsse und somit einen besseren Überblick über den Feinbau der Lunge ermöglicht.



Abb. 12. Raster-Elektronenmikroskopische Abbildung eines Tensol-Cement-Ausgusses

Literatur

- (1) ANTWEILER H.: Über Direktbeobachtungen von Tierlungen unter Einwirkung von Ruß-, Quarz- und Kieselsäure-Aerosol, Zeitschrift für Aerosol-Forschung und -Therapie 5 (1956) 43-50
- (2) AURAND K., JAKOBI W., SCHRAUB A.: Über die Bestimmung der Retention radioaktiver Aerosole im menschlichen Atemtrakt, Naturwissenschaften 42 (1955) 398-399
- (3) BOYD G.A.: Autoradiography in biology and medicine, Academic Press (1955)
- (4) HANDBOOK of BIOLOGICAL DATA, W.B. Saunders (1961)
- (5) HOFMANN H.P.: Aufnahme und Verteilung von Thoronzerfallsprodukten nach Inhalation, Dissertation, Naturw. Fak., Giessen (1969)
- (6) JAKOBI W.: Abscheidung und Verteilung von Aerosolen im Atemtrakt, Experimentia Suppl. 13 (1967) 60-74
- (7) KAUW G.: Untersuchungen an angereicherten Aerosolen, Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen Nr. 1640 (1966)
- (8) KLOSTERKÖTTER W.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Lungenreinigung, Zeitschrift für Aerosol-Forschung und -Therapie 5 (1956) 1-13
- (9) MALINOWSKI G.: Über die Aerosol-Behandlung von Bronchialerkrankungen mit einer Kombination von Neomycin und Bacitracin, Zeitschrift für Aerosol-Forschung und -Therapie 6 (1957) 246-252

- (10) MESSERKLINGER W.: Natürliche Funktion der Schleimhaut der Atemwege und ihre Alterierung durch Luftbeimengungen, S. 16-21 in: Fortschritte der biolog. Aeros.-Forschung, Herausg. H. Nüchel, Verlag F.-K. Schattauer, Stuttgart (1962)
- (11) OLDIGES H.: Über die Inhalation von Feinstaerosolen, S. 52-55 in: Eine vergleichende Studie an Kleinnagern, Fortschritte der biologischen Aerosol-Forschung
- (12) PLÖTZL K.: Ein Atemtraktmodell als Retentionssimulator für gegebene unbekannte Aerosolgemische, Physikal.-Bioklimat. Forschungsstelle, Garmisch-Partenkirchen (1965)
- (13) POHL E., POHL - RÜHLING J.: Die Strahlenbelastung bei der Inhalation von Radon, Thoron und deren Zerfallsprodukte, Strahlentherapie 136 (1968) 738-749
- (14) PORSTENDÖRFER J.: Die experimentelle Bestimmung der Koeffizienten der Anlagerung der neutralen und elektrisch geladenen Radonfolgeprodukte an Aerosole, Zeitschrift für Physik 217 (1968) 136-149
- (15) PORSTENDÖRFER J.: Die Anlagerungsgeschwindigkeit der elektrisch geladenen und neutralen Emanationsfolgeprodukte an das atmosphärische Aerosol, Pure and Applied Geophysics 77 (1969) 175-188
- (16) PORSTENDÖRFER J.: Untersuchungen zur Frage des Wachstums von inhalierten Aerosol-Teilchen im Atemtrakt, Aerosol-Science 2 (1971) 73-79
- (17) REITER R., PLÖTZL K.: Aufbau und Anwendung eines Atemtraktmodells, Staub, Bd. 27, Nr. 6 (1967)

- (18) REITER R.: Beitrag zur Frage nach der Retention radioaktiver Aerosolpartikel im Atemtrakt, Atomenergie 13 (1968) 437-443
- (19) ROGERS A.W.: Techniques of Autoradiography, Elsevier Publishing Comp. (1967)
- (20) ROMEIS B.: Mikroskopische Technik, Verlag R. Oldenburg, München (1948)
- (21) SCHILLER E.: Über das Eindringen von korpuskulären Elementen in das Lungengewebe, Zeitschrift für Aerosol-Forschung und -Therapie 5 (1956) 13-30
- (22) SCHRAUB A.: Biophysikalische Untersuchungen zur Inhalation der Radon-Inkorporation, Habilitationsschrift der Universität Frankfurt a.M. (1958)
- (23) SCHRAUB A.: Biophysikalische Untersuchungen zur Inhalation radioaktiver Aerosole, S. 317-334 in: Fortschritte der biologischen Aerosol-Forschung
- (24) WALKENHORST W.: Über die physikalischen Grundlagen der Anwendung von Kochsalz - Aerosol zur Bekämpfung von Staub-lungenerkrankungen, Zeitschrift für Aerosol-Forschung und -Therapie 7 (1958) 157-176

Diese Arbeit wurde in den Jahren 1969 - 1972
im Institut für Biophysik der Justus Liebig-
Universität in Gießen durchgeführt.

Den Herren Professoren Grebe und Schraub danke
ich herzlich für die Überlassung des Themas
und die wohlwollende Unterstützung bei der
Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Dr. E.L. Sattler bin ich zu besonderem
Dank für seine unermüdliche Hilfestellung ver-
pflichtet, Herrn Dr. J. Porstendörfer für die
Durchführung der elektronenmikroskopischen
Arbeiten und rege Diskussionen.

L e b e n s l a u f

Am 1.9.1941 wurde ich als Sohn des Bankkaufmanns Heinz Hubrecht und seiner Ehefrau Erika, geb. Braun, in Elbing geboren. 1946 wurden wir aus Elbing vertrieben und zogen nach Großröhden am Harz, wo ich 1948 eingeschult wurde. Von Ostern 1952 an besuchte ich die Oberschule für Jungen in Seesen und wurde, als meine Familie nach Göttingen zog, 1955 in das Göttinger Felix Klein-Gymnasium umgeschult. 1960 verließ ich das Felix Klein-Gymnasium, besuchte von Oktober an die Chemieschule Hannover und legte 1962 die staatliche Prüfung als Chemotechniker ab. Vom Oktober 1962 bis zum Dezember 1963 war ich als Chemotechniker bei der Firma Continental AG Hannover beschäftigt und wurde im Januar 1964 zur Bundeswehr eingezogen. Dort verpflichtete ich mich zu einer Gesamtdienstzeit von 38 Monaten, besuchte gleichzeitig von Ostern 1964 an das Abendgymnasium Hannover und legte dort Ostern 1967 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1967 begann ich in Kiel mit dem Medizinstudium und wechselte nach dem Vorphysikum zum Sommersemester 1968 nach Gießen.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641-77449